Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
(Kommissarischer Direktor: Professor Dr. med. A. Kossel)

DIE LETTERER - CHRISTIAN'SCHE ERKRANKUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HARTMUT SKIBBE
aus Königsberg

1968

Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart

9491

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
(Kommissarischer Direktor: Professor Dr. med. A. Kossel)

DIE LETTERER - CHRISTIAN'SCHE ERKRANKUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HARTMUT SKIBBE
aus Königsberg

Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart

Dekan: Prof. Dr. med. W. Graumann
Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Kossel

MEINEN ELTERN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Geschichtliches	2
Vorbemerkungen zur Histologie	4
Pathologische Zuordnung	5
Kasuistik	
1. Gruppe	6
2. Gruppe	11
3. Gruppe	17
Prognose	19
Ätiologie und Pathogenese	2o
Therapie	23
Übergangsfälle	32
Tabellen	36
Zusammenfassung	42
Literatur	43

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0112

Einleitung

Die LETTERER-CHRISTIANsche Erkrankung umfaßt drei Krankheiten, die sich klinisch und prognostisch voneinander abgrenzen lassen und denen allen eine retikulohistiozytäre, granulomatöse Zellwucherung gemeinsam ist.

1. Die ABT-LETTERER-SIWEsche Erkrankung ist die akute, disseminierte Verlaufsform, die besonders Säuglinge und Kleinkinder betrifft. Ihr klinisches Bild ist durch unregelmäßiges septisches Fieber, Hepatosplenomegalie, Anämie und Thrombozytopenie mit petechialen Blutungen charakterisiert, vor allem aber durch das Aufschießen gelblich brauner, leicht schuppender Knötchen auf der Haut besonders des Rumpfes, die oft als seborrhoische Dermatitis fehlgedeutet werden. Die Mitbeteiligung der Lungen äußert sich röntgenologisch in einer diffusen, feinstreifigen Verschattung, die des Skeletts in osteolytischen Aufhellungsherden. Die Prognose ist infaust, aber es kommen langdauernde Remissionen vor.

2. Einen mehr chronisch-progredienten Verlauf, meist mit Beginn im Kleinkind- oder Vorschulalter, zeigt die HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANsche Erkrankung, bei der eine Ablagerung von Cholesterin in den Granulomen stattfindet. Typisch sind multiple osteolytische Herde in platten Knochen (Landkartenschädel), Hepatomegalie, Anämie und seborrhoische Hauterscheinungen. Zum voll ausgebildeten Krankheitsbild gehören Exophthalmus und Diabetes insipidus. Die Prognose der Erkrankung ist schlecht aber nicht infaust.

3. Das EOSINOPHILE GRANULOM ist die lokalisierte Verlaufsform. Die meistens solitär auftretenden Knochengranulome werden - u.a. wegen ihrer guten therapeutischen Beeinflußbarkeit - im allgemeinen gut überstanden.

Diese drei, klinisch wohl unterscheidbaren Krankheiten bieten, wenn man ihre histologischen Befunde betrachtet, wie gesagt, ein auffallend einheitliches Bild. Ihnen allen gemeinsam

ist eine retikulohistiozytäre, granulomatöse Zellwucherung, die von einer intensiven eosinophilen Reaktion begleitet sein kann.

Es bestehen zwei Auffassungen der Deutung. Nach der einen gibt es drei Krankheiten, die nach Symptomen und Prognose unterschieden sind. Die andere hebt aufgrund des monomorphen histologischen Bildes die grundsätzliche Einheit der drei Krankheiten hervor. Obwohl immer mehr Autoren der "unitarischen" Auffassung von der ätiologischen und pathogenetischen Einheit der Krankheiten zuneigen, wird der Streit endgültig wohl erst dann entschieden sein, wenn über Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankungen zuverlässige Kenntnisse bestehen werden.

Geschichtliches

Im Jahre 1865 beschreibt SMITH den Fall eines 4-jährigen Kindes, das multiple Knochendefekte am Schädel, Keuchhusten und "impetigiöse" Hautveränderungen am behaarten Kopf aufweist.

HAND veröffentlicht 1893 einen Fall von "xanthomatöser Retikulose" unter dem Titel "Polyuria and Tuberculosis". Ein 3-jähriger Junge mit Polyurie, Hepatosplenomegalie, Hautpetechien, Exophthalmus und Schädelknochendestruktionen stirbt nach 2-monatigem Krankheitsverlauf. Aufgrund einer Knochennekropsie nimmt HAND eine tuberkulöse oder gummöse Ätiologie an.

Zwölf Jahre später, 1905, berichtet KAY über einen 7-jährigen Jungen, der Polyurie, Exophthalmus und Schädeldefekte aufweist.

1916 berichtet SCHÜLLER über das Krankheitsbild eines 5-jährigen Mädchens, das "landkartenartige" Defekte im Schädel, osteolytische Herde in Femur und Os ilium, Exophthalmus und Diabetes insipidus aufweist. SCHÜLLER nimmt an, daß es sich um ein erworbenes Leiden handelt, dem eine Unterfunktion der Hypophyse zugrunde liegt und nennt es "Dysostosis hypophysaria".

Ebenso glaubt CHRISTIAN an einen Dyspituitarismus, als er 1919 die Zerstörung der platten Schädelknochen, den Exophthalmus und den Diabetes insipidus als Trias zusammenfaßt.

1921 grenzen HAND und KAY unter Verwendung weiterer eigener Fälle die Krankheit von der Tuberkulose ab.

Nachdem ROWLAND 1928 xanthomatöse Zellen, die sog. "Schaumzellen", in den veränderten Geweben festgestellt hat, führt er unter etwas willkürlicher Namensgebung die HAND-SCHULLER-CHRISTIANsche Erkrankung als klinisches Bild ein.

1924 veröffentlicht LETTERER unter dem Namen "aleukämische Retikulose" den Fall eines 6 Monate alten Säuglings, der nach 1o-wöchigem, septischem Krankheitsverlauf mit 26ooo Leukozyten, Hautpurpura und eitrigem Ausfluß aus beiden Ohren stirbt. Die Sektion ergibt eine erhebliche Vergrößerung von Leber und Milz, sowie eine Vergrößerung und Eiterung von Lymphknoten. Es besteht eine hämorrhagische Diathese. Die mikroskopisch sichtbare, großzellige Hyperplasie von Milz, Tonsillen, Knochenmark und Lymphknoten wird als systematische Proliferation der Retikulumzellen gedeutet, wobei als auslösende Ursache ein Streptokokkeninfekt vermutet wird.

1933 veröffentlicht SIWE eine ähnliche Beobachtung unter dem Titel "Die Retikuloendotheliose - ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien". Als Charakteristika der Krankheit gibt SIWE an: Hepatosplenomegalie, hämorrhagische Diathese, Lymphadenopathie, Anämie und Skelettdefekte. Er berichtet außerdem von einer generalisierten Hyperplasie des retikuloendothelialen Systems mit fokalen, nicht fettspeichernden, tumorösen Proliferationen in Milz, Leber, Lymphknoten, Haut, Thymus und Knochenmark. Die normale Gewebsstruktur ist zerstört. Stellenweise werden Nekrosen und Schaumzellen gefunden.

ABT und DENENHOLZ schlagen 1936 die Benennung LETTERER-SIWE-sche Erkrankung vor.

Nachdem 1933 CEELEN anhand eines Falles von HAND-SCHULLER-CHRISTIANscher Erkrankung den Verdacht geäußert hat, daß die Cholesterinablagerungen sekundär nach primär infektiöser bzw. toxischer Granulombildung seien und die Erkrankung somit aus den Fettstoffwechselkrankheiten ausgeschlossen werden müsse, weisen 1937 THANNHAUSER und MAGENDANTZ auf das Fehlen der Hypercholesterinämie bei der HAND-SCHULLER-CHRISTIANschen Erkrankung hin und zählen sie zu den primären Xanthomatosen.

Im gleichen Jahr veröffentlichen GALEOTTI und PARENTI einen durch Probeexcision gesicherten LETTERER-SIWE Fall, bei dessen Sektion nach 14-monatigem Krankheitsverlauf sich typische Merkmale der HAND-SCHULLER-CHRISTIANschen Erkrankung finden.

WALLGREN kommt daraufhin und nach Überprüfung von 23 Fällen der Weltliteratur 1940 zu der Auffassung, daß beide Krankheiten Entwicklungsstadien desselben Grundprozesses seien.

Wie MOE und HANSEN erwähnen, benannte FINZI 1929 als Erster das EOSINOPHILE GRANULOM, als er von einem "myeloma with prevalence of eosinophilic cells" sprach.

1940 beschreiben JAFFE und LICHTENSTEIN sowie OTANI und EHRLICH das Krankheitsbild neu. Sie berichten von meist solitären Knochenläsionen, die histologisch das Bild von Granulomen mit Histiozyten, Riesenzellen und reichlich eosinophilen Granulozyten aufweisen. OTANI und EHRLICH ziehen das Trauma als auslösenden Faktor in Betracht.

Nach WALLGREN (1940) sind FARBER 1941 und FARBER und GREEN 1942 die Ersten, die die drei beschriebenen Krankheitsbilder als verschiedene Manifestationen eines einzigen Grundprozesses auffassen. In der Folgezeit kommen viele Autoren ebenfalls zu dieser Auffassung (MALLORY 1942, JAFFE 1944, ENGELBRETH-HOLM 1944, LICHTENSTEIN 1953). Im Gegensatz dazu glauben sowohl SIWE (1949) wie OTANI (1957) und neuerdings BRUCHER (1962), daß es sich um Vorgänge unterschiedlicher Atiologie handelt.

1953 führen COX, VERGER und BASS das Cortison in die Behandlung der akuten Verlaufsformen ein.

Die Benennung "LETTERER-CHRISTIANsche Erkrankung" wird 1955 in einem Leitartikel der britischen Zeitschrift "The Lancet" vorgeschlagen.

Vorbemerkungen zur Histologie

Im Mittelpunkt der hier besprochenen Erkrankungen stehen pathologische Veränderungen des "retikuloendothelialen Systems",

dessen Konzeption auf ASCHOFF zurückgeht. Neuerdings werden die Endothelien aus diesem Funktionssystem ausgeklammert, da sie sich als wenig phagozytose- und speicherfähig erwiesen haben. Man spricht vom retikulohistiozytären System (RHS). Zu diesem gehören nach BERGER und HUMMEL:

1. Die Retikulumzellen und Uferzellen der Sinusoide in der Leber (von KUPFFERsche Sternzellen), in der Milz, in Lymphknoten und Knochenmark,

2. die Adventitiazellen der Gefäßwand (=Perizyten), aus denen sich unter einer Entzündung Fibroblasten, Histiozyten, Monozyten und Mastzellen bilden können,

3. die Monozyten im strömenden Blut.

Nach längerer Belastung tritt auch eine Beteiligung der Endothelzellen von Hypophyse und Nebennieren hinzu (STÖHR, von MÜLLENDORF, GOERTTLER), die man im weiteren Sinne zum RHS rechnen kann.

Die Funktionen dieses Systems sind vielfältig. Es gewährleistet die zelluläre Abwehr, die sich in lokalen und allgemeinen entzündlichen Reaktionen, in Phagozytose und Speicherung zeigt, und es sorgt für die humorale Abwehr, die sich in der Bildung von Immunglobulinen äußert. Weitere Aufgaben des RHS sind die Blutzellbildung, die Produktion interzellulärer Bindegewebssubstanz, die Heparinerzeugung, sowie die Eisen- und Kupferspeicherung.

Angesichts der Vielzahl an Funktionen und der außerordentlichen Verbreitung des RHS über den Körper wird zweierlei deutlich: 1. Die Funktion des RHS ist das Integral der im Organismus vor sich gehenden Abwehrmechanismen. 2. Die Pathologie des RHS kommt praktisch der gesamten Pathologie gleich (HEILMEYER).

Pathologische Zuordnung

Betrachtet man die krankhaften Veränderungen des RHS, so kann man zunächst zwei große Gruppen unterscheiden

A) Funktionelle Schädigungen des RHS ohne Anderungen des

morphologischen Erscheinungsbildes (z.B. Störungen der Immunkörperbildung, toxische Schädigung der Erythro- und Myelopoese.

B) Störungen des RHS mit morphologischem Korrelat. In Anlehnung an UEHLINGER und FREUD gehören hierher:

1. Speicherretikulosen erblicher Art (z.B. Morbus GAUCHER und NIEMANN-PICK, familiäre hypercholesterinämische Xanthomatose).
2. Reaktive Retikulosen
   a) infektiöse (z.B. Tbc, Lues, Histoplasmose)
   b) Retikulogranulomatosen (ABT-LETTERER-SIWE, HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, EOSINOPHILES GRANULOM)
3. Dysplastische Retikulosen (=Retothelsarkom).

Hier ist nur von den unter 2b genannten Erkrankungen die Rede.

Kasuistik

Von den 15 Fällen, die wir darstellen wollen, entfallen 4 auf die ABT-LETTERER-SIWEsche (ALS), 5 auf die HAND-SCHULLER-CHRISTIANsche Erkrankung (HSC) und 6 auf das EOSINOPHILE GRANULOM (EG). Die Einteilung wird nach klinischen und histologischen Kriterien vorgenommen. In einigen Fällen ist die Zugehörigkeit zum einen oder anderen Krankheitsbild zweifelhaft. Sie stellen Übergangsfälle dar und sind geeignet, die unitarische Auffassung von der pathogenetischen Einheit der drei Krankheitsbilder zu stützen.

14 Fälle stammen aus den Jahren 1956 bis 1966. Ein Fall (V) wird aus dem Jahre 1937 übernommen.

1. Gruppe

Die akute Verlaufsform der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung ist die ALS. 1964 teilen EMMETT und KEHOE mit, daß seit LETTERERs Erstbeschreibung (1924) weitere 65 Fälle bekannt geworden seien.

In der hiesigen Kinderklinik werden 1 Junge und 3 Mädchen mit dieser Erkrankung beobachtet.

Fall I zeigt bereits von Geburt an Hautveränderungen am Stamm und im Gesicht. Er entspricht dem von KRAUER-MAYER beschriebenen Fall von ALS, dem 12. der Weltliteratur, der schon von Geburt an Hauterscheinungen aufweist.

Unsere drei anderen Fälle erkranken in einem Alter von 8 Tagen, 2 Monaten und 4 Monaten aus voller Gesundheit.

Am Beginn der Erkrankung stehen bei allen 4 Kindern Hauterscheinungen. In zwei Fällen werden sie sofort als typisch für die ALS erkannt. Die Haut zeigt stecknadelkopfgroße, milchkaffeefarbene Knötchen, die in allen Fällen den Rumpf und den behaarten Kopf befallen. Bei einem Kind sind Achsel- und Leistenbeugen besonders deutlich betroffen. Die Hautveränderungen des Gesichts bei Fall I bestehen nur flüchtig.

Das histologische Bild der Knötchen wird beherrscht von gleichförmigen Retikulumzellproliferationen, die in den oberen Coriumschichten lokalisiert sind. Die darüberliegende Epidermis reagiert mit Para- oder Hyperkeratose. Mit der Silberfärbung werden reichlich neugebildete Silberfasern festgestellt. Um kleine Gefäße lassen sich adventitielle und periadventitielle Proliferationen von Retikulumzellen erkennen, die sich mitunter scheidenartig um die Gefäße legen. Innerhalb der retikulozytären Proliferationen werden hin und wieder Nekrosen beobachtet. Die in allen Fällen sichtbaren petechialen Blutungen gehen auf hämorrhagische Bezirke in den Knötchen bzw. auf kleinflächige subepidermidale Blutungen zurück.

Ein Kind leidet unter einem quälenden Juckreiz, allerdings erst, als die Haut superinfiziert und durch sekundär abszedierende Entzündungen verändert ist. Im allgemeinen ist der Juckreiz nicht typisch.

Skelettdefekte - disseminiert oder lokalisiert - kommen nach REWALD in 4o% aller Fälle von ALS vor. Wir können osteolytische Herde bei 2 Kindern dieser Gruppe feststellen. Fall I zeigt massive Destruktionen in fast allen Teilen des Skeletts.

Fall IV dagegen hat nur einen diskreten Defekt in der Squama temporalis.

Die Histologie der Knochenherde von Fall I zeigt gewucherte, polymorphe Retikulumzellen und Riesenzellen nach Art der Fremdkörperriesenzellen. Ferner kommen zahlreiche Schaumzellen vor, ja sogar Riesenzellen mit schaumigem Zytoplasma. Die Schaumzellen enthalten im großen Ausmaß Lipide und doppeltbrechende Substanzen.

Im histologischen Bild des Knochentumors von Fall IV findet sich eine diffuse retikulumzellige Wucherung mit reichlich eingestreuten eosinophilen Leukozyten.

Während die Knochenbefunde von Fall I die Assoziation - Lipoidgranulom nahelegen, erinnert der histologische Befund von Fall IV an ein eosinophiles Granulom.

LETTERERs Fall leidet an einer doppelseitigen Otitis media chronica. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, beobachten wir bei allen Patienten der 1. Gruppe eine Otitis. Sie tritt in 3 Fällen beidseitig, in einem Fall einseitig auf. Der Zeitpunkt des Auftretens schwankt zwischen 7 Wochen und 9 Monaten nach Krankheitsbeginn. Die Häufigkeit der Otitis ist bei dieser Gruppe am größten. Die Angaben von REWALD stimmen damit überein.

Allen unseren Fällen gemeinsam ist eine Vergrößerung der Leber. Die Histologie der untersuchten Fälle zeigt massive, vornehmlich periportal gelegene, knötchenförmige, retikuläre Zellwucherungen. Hin und wieder zeigen die Retikulumzellen Wabenbildung des Protoplasmas; hier sind bei Sudandreifärbung Lipoideinlagerungen und im polarisierten Licht vereinzelt doppeltbrechende Substanzen festzustellen. Das Netz der neugebildeten Silberfasern unterscheidet sich in seiner Regellosigkeit scharf vom Silbergerüst der Leberzellbalken. Die von KUPFFERschen Sternzellen sind stark proliferiert. Nur einmal ist die Läppchenstruktur der Leber in einigen Bezirken aufgehoben.

Bei Fall II, der final einen Ikterus von 1,7mg% direktem und 1,7mg% indirektem Bilirubin bekommt, findet man eine schwere intrahepatische Cholostase sowie einzelne retikulozytäre Infiltrate in den Wänden der Gallengänge.

Eine Vergrößerung von Milz bzw. Lymphknoten besteht in 3 Fällen. Die normale Struktur der Milz ist in 2 Fällen (I,II) durch teils diffus teils knotig wachsendes Gewebe aus polymorphen, retikulären Zellen vollkommen aufgehoben. Die granulomatösen Wucherungen zeigen hämorrhagische Bezirke und zentrale Nekrosen sowie Schaumzellen. Neben der Neubildung von Silberfasern kommen vermehrt kollagene Fasern vor.

Fall IV zeigt - bei sonst massivem Befall der Organe - keine derartigen Veränderungen der Milz. Nur ganz vereinzelt sieht man kleine retikulumzellige Knötchen, die aus nicht mehr als 8-1o Zellen bestehen. Man kann höchstens von einer Retikulumzellhyperplasie sprechen bzw. von den ersten Anzeichen einer Proliferation der Retikulumzellen.

Das histologische Bild der Lymphknoten von Fall IV ist auffallend bunt:

In den cervikalen und lumbalen Lymphknoten erkennt man einen vollständigen Umbau, wobei die normale Struktur durch eine diffuse Retikulumzellwucherung ersetzt ist. Teilweise besteht eine reine Retikulose mit einigen mehrkernigen Riesenzellen, teilweise kommt es zu ziemlich starken Infiltrationen von eosinophilen Leukozyten. Die retikulozytären Proliferationen durchbrechen an einigen Stellen die Lymphknotenkapsel und greifen auf das angrenzende Fettgewebe über. Hin und wieder sieht man kleine Nekrosen. Die Silberfaserneubildung ist trotz starker Retikulose ungleichmäßig entwickelt. Offenbar hat ein Teil der Retikulumzellen die Fähigkeit zur Faserbildung bereits verloren, während andere einen dichten Filz neugebildeter Silberfasern erkennen lassen.

Betrachtet man nun die paratrachealen Lymphknoten, so ist ihre Struktur noch nicht vollständig aufgehoben. Neben breiten retikulozytären Proliferationen sieht man noch erhaltene Follikel mit sog. aktivierten Zentren.

Die mesenterialen Lymphknoten schließlich sind in der Struktur vollständig erhalten. Man sieht zahlreiche aktivierte Follikel mit großen hellen Zentren und nur eine geringgradige, retikulozytäre Proliferation. Interessant ist, daß in diesem

Frühstadium keine anderen Zellbeimischungen vorzufinden sind. Es besteht eine reine Retikulose.

Fettfärbungen aller Lymphknoten zeigen nur ganz vereinzelt größere Retikulumzellen mit Lipoidspeicherung. Der Gehalt an doppeltbrechenden Substanzen ist gering.

Die Lungen sind ein an Retikuloendothel reiches Organ. Es ist daher verständlich, daß sie bei der ALS in besonders großem Ausmaß mitbetroffen sind. Röntgenologisch fällt in allen 4 Fällen eine kleinfleckige bis streifige Zeichnung der Lungen auf. Fall I und IV kommen unter pulmonalen Insuffizienzerscheinungen ad exitum (terminale Asphyxie nach REWALD).

Das histologische Bild der Lungen zeigt auch hier eine teils diffuse, teils knotige Wucherung retikulärer Elemente, die sowohl die Interstitien wie die Alveolarlichtungen einnehmen. Die Alveolarsepten sind teilweise stark verbreitert, in anderen Bereichen sind sie vollständig oder weitgehend zerstört. An einigen Stellen ist es zum Untergang von kleineren Bronchien gekommen. - Neben den oft sehr polymorphen retikulären Elementen trifft man im Zentrum der Wucherungen vereinzelt eosinophile Leukozyten und Riesenzellen. In den Außenbezirken kommen Rund- und Plasmazellen vor. Die Versilberung läßt sehr dichte Silberfasernetze erkennen, die scharf auf die retikulozytären Elemente beschränkt bleiben. Schaumzellen kommen in unterschiedlichem Ausmaße vor. Bei Fall II sind sie so zahlreich, daß man von einer Lipoidose der Lungen sprechen kann.

Im Plasma der Retikulum- und Riesenzellen treten mitunter PAS-positive Körnchen auf (Fall IV).

Bei Fall II werden teil- und totalatelektatische Lungenbereiche mit zahlreichen Blutungen beobachtet. Die Pleura ist an mehreren Stellen stark fibrös verbreitert, gefäßreich und ebenfalls mit retikulären Proliferationen infiltriert. Bei Fall IV besteht ein einseitiger Pneumothorax.

Fall II erkrankt um den 87. Tag des Krankenhausaufenthaltes im Alter von 5 1/2 Monaten an einer serologisch gesicherten, plasmazellulären, interstitiellen Pneumonie. Die durch die Grundkrankheit extrem reduzierten Abwehrkräfte sowie das über

lange Zeit gegebene Cortison kommen als disponierende Faktoren in Frage.

GROH berichtet von einem ähnlichen Fall. Ein 7 Monate altes Kind mit ALS spricht zunächst auf die Behandlung mit Corticoiden günstig an. Im 9. Monat erkrankt es an einer interstitiellen, plasmazellulären Pneumonie und stirbt - allerdings bei gleichzeitiger Exacerbation des Grundleidens.

Auffallend an unserem Fall ist die im Anschluß an die Pneumonie auftretende Remission des Grundleidens.

Die Blutbefunde sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Wie REWALD in seiner Übersichtsarbeit feststellt, sind keine charakteristischen Veränderungen im Blute bekannt. Dennoch treten einige Abweichungen vom Normalen gehäuft auf. Bei 3 Patienten - einer ist ohne Angaben - besteht eine Anämie. Die Hypochromie läßt an eine Infektanämie denken. Fall I und III haben bei gleichzeitig bestehender Otitis media chronica eine Leukozytose.

An Veränderungen im Differentialblutbild fällt in 3 Fällen eine Lymphopenie auf. Als bedingende Faktoren kommen die Zerstörung des lymphatischen Gewebes durch die Krankheit einerseits und die massive Cortisontherapie andrerseits in Betracht. In Fall II besteht eine ausgeprägte Monozytose, die Maximalwerte von 19% erreicht und über ein Jahr nachzuweisen ist.

Die Serum-Eiweißwerte sind in Tabelle 3 enthalten. Bei allgemeiner Verminderung des Gesamt-Eiweißes sind die Albumine vermindert und die Globuline vermehrt. Auf die Erhöhung der alpha-1, alpha-2 sowie gamma-Fraktion der Globuline, die auch hier auffällig ist, haben DÜMMERMUTH und SCHNABEL hingewiesen.

2. Gruppe

Die HSC gilt als die mehr chronische Verlaufsform der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung.

Wir beobachten 5 Kinder mit dieser Erkrankung, davon sind 3 Jungen und 2 Mädchen. Nach AVIOLI erkranken männliche Individuen zweimal so häufig wie weibliche. Dieses Verhältnis wird

auch dann annähernd gewahrt, wenn man alle drei Krankheitsformen der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung in Betracht zieht (AVERY). REWALD glaubt dagegen keine auffallenden Unterschiede in der Geschlechtsverteilung feststellen zu können.

Das Erkrankungsalter unserer Fälle liegt zwischen 1/2 und 3 1/4 Jahren. Dabei muß in Rechnung gestellt werden, daß es bei dieser chronischen Verlaufsform schwer fällt, den Beginn der Erkrankung genau zu bestimmen. Nach den großen Statistiken von AVIOLI und CHESTER treten die ersten klinischen Erscheinungen gewöhnlich im ersten Lebensjahrzehnt mit Bevorzugung der 2-6jährigen auf. Die Krankheit wird aber auch bei Patienten im hohen Alter beobachtet (DAVIDSON).

Einen Überblick über die klinischen Erscheinungen gibt Tabelle 1.

Die Krankengeschichten dieser Gruppe reichen Monate bis Jahre zurück und leiten ohne scharfe Grenze in das jetzige Krankheitsbild über. Am Beginn stehen meistens Ereignisse, die wenig verdächtig erscheinen: ein "laufendes" Ohr, ein Durchfall, eine posttraumatische Geschwulst am Kopf. Dann jedoch verschlechtert sich das Bild, und die Kinder kommen - zum Teil schon mit dem Vollbild der HSC - in klinische Behandlung.

Eine chronische Mittelohrvereiterung beobachten AVERY und Mitarbeiter bei 50% der an HSC Erkrankten. Hier steht sie bei Fall VI und VII am Beginn der Erkrankung. Bei Fall VII ist die Eiterung durch einen Mittelohrpolyp mit der histologischen Struktur eines eosinophilen Granuloms hervorgerufen. Auffallend ist, daß im Blut keine Leukozytose besteht.

Die Otitis media bei Fall VI führt zu einer Mitbeteiligung und Schwellung des Jochbeinkörpers. Der weitere klinische Verlauf ist in folgenden Punkten auffällig: 1) Die Geschwulst vor dem rechten Ohr ist schmerzlos und macht keinen entzündlichen Eindruck. 2) Eine 2-wöchige konservative Therapie bleibt ohne jeden Einfluß. 3) Da es dem Kind gut geht, Temperaturen fehlen und das Trommelfell unverändert ist, entschließen sich die Otologen nur zögernd zur Operation. 4) Die operativ eröffnete Höhle im Jochbein macht einen wenig entzündlichen Eindruck.

5) Erst bei offener Nachbehandlung der Wunde kommt es zu Temperaturen, die zu septischer Höhe ansteigen, in unregelmäßigem Rhythmus verlaufen aber das Wohlbefinden des Kindes nicht wesentlich beeinträchtigen. 6) Bei der Therapie der superinfizierten Fistelöffnung fällt die sehr stark wechselnde Erregerresistenz auf. 7) Die äußerst schlechte Heilungstendenz kann durch Antibiotika nicht gebessert werden. Bis zum Tode des Kindes eitert es aus der Wunde.

Diese Beobachtungen erinnern an die von REWALD geäußerte Vermutung, bei der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung liege möglicherweise ein Defekt im entzündlichen Mechanismus vor (siehe Atiologie).

Neun Monate nach der ersten Klinikaufnahme tritt bei Fall VI eine Otitis media des anderen Ohres auf. Diese verläuft regelrecht und heilt unter Antibiotika glatt ab.

Die Krankengeschichte von Fall VIII beginnt mit rezidivierenden Durchfällen. Vorübergehend nimmt man eine Zöliakie an, bis 1 Jahr nach Beginn der Durchfälle anhand eindeutiger klinischer und histologischer Befunde eine HSC diagnostiziert wird. Durchfall ist beim Kleinkind kein spezifischer Befund. Er ist jedoch wiederholt als erstes Symptom der ALS beschrieben worden (BASS, SAPIN und HODES). Als Ursache nimmt REWALD den allgemeinen infektiösen Status an, weniger eine organische Darmlokalisation der Krankheit.

Wie AVIOLI anhand einer Übersicht über 18o Fälle feststellt, ist der Knochen das am häufigsten befallene Organ bei der HSC. Fast 8o% der Fälle weisen Knochenläsionen auf. Innerhalb des Knochensystems ist der Schädel die am meisten geschädigte Zone. AVERY und Mitarbeiter finden osteolytische Schädeldefekte bei 27 ihrer 29 Patienten.

Der Schädel - insbesondere die Kalotte - ist bei jedem unserer 5 Fälle befallen. In 3 Fällen sind die Defekte vereinzelt, meistens scharf begrenzt. Die beiden anderen bieten röntgenologisch das Bild des sog. "Landkartenschädels".

AVERY und Mitarbeiter teilen einen Fall mit, bei dem sich die retikulären Infiltrate epidural ausbreiten und ins Gehirn

einwachsen. Bei der Sektion von Fall VIII finden wir ähnliche Verhältnisse. Die bis auf das Doppelte verdickte Dura sowie die weichen Hirnhäute sind stark infiltriert. Es besteht eine eitrige Meningitis, als deren Ursache die Pathologen den Einbruch eines xanthomatösen Herdes aus der Felsenbeinpyramide ins Mittelohr mit Fortleitung der Entzündung über den Porus acusticus internus für möglich halten.

Knochendefekte auch außerhalb des Schädels zeigen Fall V und VII. Betroffen sind Clavikula, Skapula, Rippen, os ilium, Femur und Tibia. Die meisten der Herde sind schmerzlos. In den Fällen V, VI und IX beobachtet man eine prallelastische bis teigige Gewebsschwellung über dem Defekt.

Ein Zusammenhang zwischen Diabetes insipidus und der Zerstörung der Sella turcica läßt sich nicht feststellen. Bei den Fällen V und VIII wird eine Zerstörung der Sella aber kein Diabetes beobachtet. Umgekehrt hat Fall IX einen Diabetes insipidus ohne jede Veränderung der Sellagegend.

Als Ursache des Diabetes insipidus, der nach AVERY in 5o% aller HSC Fälle auftritt, kommt eine Infiltration des Hypophysenhinterlappens, des Tuber cinereum und des Hypothalamus in Frage (AVIOLI). Dafür spricht das häufige Zusammentreffen des Diabetes insipidus mit einer Verlangsamung des Längenwachstums. AVERY und Mitarbeiter können 9 Fälle über längere Zeit beobachten, 2 bis zur Pubertät. Bei 6 Fällen verspätet sich das lineare Wachstum, 5 davon haben gleichzeitig einen Diabetes insipidus. Die restlichen 3 Fälle haben keinen Diabetes insipidus und wachsen normal.

Wir beobachten ein Wachstumsdefizit von 8 cm bei Fall V und eins von 1o cm bei Fall VIII. In beiden Fällen besteht kein Diabetes insipidus.

Der Exophthalmus - das dritte Zeichen der klassischen Trias - wird hervorgerufen durch eine Anhäufung von granulomatösem Gewebe im retroorbitalen Raum und tritt nach der großen Statistik von AVIOLI bei 89 von 18o Patienten mit HSC auf.

Wir sehen einen unilateralen Exophthalmus bei Fall V und VIII. Im V. Fall ist die knöcherne Orbitalwand temporal zerstört. Bei

Fall VIII findet sich eine massive Ummauerung des Nervus opticus mit granulomatösem Gewebe. Verletzungen der Nervenfasern des Sehnerven selbst sind nicht nachweisbar. Sie kommen in seltenen Fällen vor und können zur Blindheit führen (REWALD).

Die Hautbeteiligung ist bei der HSC im allgemeinen seltener als bei der ALS. Aus der Arbeit von AVIOLI geht hervor, daß zu Anfang der Krankheit 1o% der Fälle über Hauterscheinungen klagen, im Laufe der Krankheit jedoch 3o-4o% davon befallen werden.

Bei der Aufnahme haben 3 (VI, VII, VIII) unserer 5 Patienten typische Hautveränderungen. Im Laufe der Zeit entwickeln auch die beiden anderen Kinder ein Exanthem. Die Hauterscheinungen bei Fall IX treten erst 5 Monate nach Krankheitsbeginn auf, sind sehr diskret zwischen Lippe und Kinn, lassen aber immer wieder den Verdacht einer Hautretikulose aufkommen. In Fall VI und VIII sind die Inguinalfalten bevorzugt befallen. Die Veränderungen am behaarten Kopf lassen an eine Seborrhoe denken. Petechien und Hautblutungen beherrschen in 2 Fällen (VI, VIII) final das Bild.

Bei Fall VIII ist die Mundschleimhaut auffallend verändert. Es besteht eine ausgedehnte entzündliche Gingivahyperplasie mit zum Teil erheblichen Ulcerationen. Die Entzündung und Verdickung des Zahnfleisches ist bei der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung wiederholt beobachtet worden. AVERY und REWALD geben an, daß sie die erste klinische Manifestation der Krankheit sein kann. Bei unserem Fall handelt es sich wahrscheinlich um sekundäre Vorgänge, die durch die langdauernden Durchfälle und die dadurch bedingte Resistenzminderung erklärbar sind.

Eine Lungenbeteiligung sehen wir bei Fall VI. Das Röntgenbild der klinisch unauffälligen Lungen erinnert an eine Miliartuberkulose. Nach vorübergehender Besserung wird das Bild diffuser und die knötchenförmigen Infiltrate zerfließen zu kleinen Flecken. AVERY kann bei 1o seiner 29 Patienten einen Lungenbefund erheben.

Die Vergrößerung der Leber nimmt nur in Fall V und VIII grössere Ausmaße an. Die histologisch untersuchte Leber von Fall VIII zeigt erhaltene Strukturen. Hin und wieder finden sich in der Umgebung der Portalfelder kleine Granulome aus Histiozyten und

Rundzellen sowie einigen Plasmazellen. Es besteht eine ausgesprochen periphere Verfettung, wobei die überwiegende Zahl der verfetteten Leberepithelien doppelbrechende Lipoide enthält. Die von KUPFFERschen Sternzellen sind nicht proliferiert.

Im Gegensatz dazu ist die Struktur der Milz von Fall VIII vollkommen umgebaut. Den makroskopisch sichtbaren, kleinknotigen Veränderungen liegen mikroskopisch diffuse Retikulumzellproliferationen zugrunde. Innerhalb der Proliferationen sieht man an vielen Stellen Nekrosen. Da Lipid und doppeltbrechende Substanzen nur in den Nekrosen gefunden werden, ist es naheliegend hier nicht eine primäre, zelluläre Cholesterin- und Fettspeicherung anzunehmen, sondern eine Fettphanerose in den zugrunde gegangenen Zellen.

Das Pankreas von Fall VIII zeigt bei der histologischen Untersuchung eine diffuse Xanthomatose mit typischen Schaumzellbildungen. Große Teile der Läppchen sind zugrunde gegangen. Es besteht eine ausgedehnte Fibrose des Pankreas.

In der Niere liegen die Lipid- und Lipoidablagerungen im Interstitium sowie in den Tubulusepithelien.

Die untersuchten Knochen zeigen im Bereich der Defekte als auch außerhalb derselben eine ausgedehnte Xanthomatose. Bei intaktem Knochen breiten sich die Schaumzellen innerhalb der Markräume aus, wobei die blutbildenden Elemente teilweise verdrängt werden. Die Xanthomzellen ergeben bei Fettfärbung eine dichte Fetteinlagerung, die in polarisiertem Licht maximal aufleuchtet. Innerhalb der Herde besteht eine erhebliche Vermehrung von Silberfasern, die teilweise bereits in Kollagenfasern übergegangen sind.

Der Thymus ist durch die langdauernde Erkrankung so hochgradig involviert, daß eine regelrechte Struktur nicht mehr zu erkennen ist.

Die Befunde aus dem peripheren Blut sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Anämien sind bis auf einen Fall deutlich hypochrom. In Fall V werden terminal 1 Mill. Erythrozyten und 18% Hb, in Fall VIII terminal 880 000 Erythrozyten und 1,8g% Hb gefunden. Bei Fall IX ist eine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten im

Blut auf 15% und im Mark auf 12,5% sowie eine Vermehrung der Monozyten im Blut auf maximal 14% und im Mark auf 8 1/2% bemerkenswert.

Die Serumeiweiße sind in Fall VII und VIII elektrophoretisch untersucht (Tab. 3). Eine Erhöhung der alpha-1 und alpha-2 Fraktion sowie der gamma-Globuline fällt auch hier ins Auge. Der Anstieg der gamma-Globuline dürfte wenig Aussagekraft haben, da er bei chronisch verlaufenden Krankheiten häufig beobachtet wird.

Das Serum-Gesamtcholesterin, gemessen in Fall VIII, ist auf 96 mg% erniedrigt.

Wie ZOLLNER mitteilt, ist im Gewebe die Esterfraktion des Cholesterins stark erhöht. AVIOLI findet keine signifikante Erhöhung der Esterfraktion.

3. Gruppe

Gegen die Auffassung, das EG des Knochens sei ein eigenständiges Krankheitsbild, spricht erstens das Vorkommen des EG auch außerhalb des Knochensystems und zweitens die von ENGELBRETH-HOLM beschriebene kontinuierliche Transformation des EG in eine Lipoidgranulomatose vom Typ HSC.

Wucherungen von Zellen des RHS können, dem Verteilungsmuster dieses Systems entsprechend, grundsätzlich in allen Organen vorkommen. Das EG des Knochens ist nur ein Symptom dieser Histiozytose (UEHLINGER).

Wie UEHLINGER mitteilt, haben amerikanische Autoren 45 Fälle vom EG der Lunge gesammelt. Das Krankheitsbild tritt bei jungen Erwachsenen auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern bei 31 Jahren. Häufigste Symptome sind Husten ohne Auswurf, Atemnot bei Anstrengung, Gewichtsabnahme. Der röntgenologische Lungenbefund ergibt symetrische, kleinfleckige Verschattungen und diffuse Fibrosen, die mit dem Lungenbefund bei HSC vollkommen übereinstimmen. Die Entwicklung eines Diabetes insipidus ist 6mal, die von Knochengranulomen 7mal festzustellen.

Bei dieser Form des EG ist die Beteiligung extrapulmonaler

Organe also die Ausnahme, denn im allgemeinen bleibt das EG auf ein Organ oder Organsystem beschränkt (HELLNER). In einer Minderzahl von Fällen sind mehrere Organsysteme beteiligt wie Knochenmark, Lymphknoten, Lungen und Haut - seltener Mund-, Magen- und Darmschleimhaut (UEHLINGER, MÄRKLI).

Unsere Beobachtungen beschränken sich auf das EG des Knochens. Wir sehen es bei 6 Kindern im Alter von 2-6 Jahren. Aus der Statistik von GARSCHE geht hervor, daß 69% aller Erkrankten unter 15 Jahre alt sind, daß die Erkrankung aber auch bei Erwachsenen vorkommt. Knaben sind nach GARSCHE doppelt nach UEHLINGER 3-5mal so häufig befallen wie Mädchen. Insgesamt ergibt sich so eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung wie bei der HSC.

Das EG des Knochens tritt in verschiedenen Spielarten auf. In der Mehrzahl der Fälle wird nur ein Herd beobachtet. Häufig jedoch kommt es zu multiplen Destruktionen, die entweder auf einen Knochen beschränkt oder auf mehrere Knochen verteilt sind. Von unseren Fällen bieten Fall XI und XIV das Bild eines solitären Knochengranuloms, alle übrigen zeigen multiple Granulome. Der Schädel ist in 4 Fällen befallen, Rippen- und Extremitätenherde finden sich 2mal. Becken-, Wirbel- und Schulterblattknochen sind je einmal betroffen.

Die osteolytischen Knochenherde können sehr schnell wachsen. Fall X zeigt zu Beginn der Erkrankung 2 kirschkerngroße Defekte in der Schädelkalotte. Bereits 4 Monate später ist der Schädelknochen von multiplen Herden durchsetzt. Man ist an das Bild eines Knochenmyeloms erinnert. Vom Gesichtsschädel ist die temporale Orbitalwand einer Seite fast vollständig zerstört. Das granulomatöse Gewebe verdrängt ein Auge nach unten, seitlich und vorn. Mehrere Herde werden in den Rippen beobachtet. Man hat den Eindruck, daß hier das zunächst lokalisierte EG in eine Granulomatose übergegangen ist.

Über den oberflächlichen Herden am Kopf beobachten wir bei 2 Fällen dieser und 3 Fällen der 2. Gruppe teigige, nicht fluktuierende Gewebsschwellungen, die im allgemeinen keine entzündlichen Merkmale aufweisen und schmerzlos sind.

Hautveränderungen finden sich bei Fall X. Das im ganzen nicht sehr ausgeprägte Exanthem ist papulös und schuppend und betrifft

den Stamm. Nach 4-monatigem Krankenhausaufenthalt ist es verschwunden.

Im Übrigen ist das EG des Knochens, wie auch GARSCHE, HELLNER und UEHLINGER bemerken, recht symptomarm.

Die oft als charakteristisch angesehene Mark- und Bluteosinophilie kommt nur selten vor. Wir finden eine inkonstante Bluteosinophilie bei Fall XI (max. 17%) und bei Fall XII (max. 14%). Nach GARSCHE vermutet man, daß am Beginn der Erkrankung die Eosinophilen in den Granulationsherd abwandern. Dann - je nach Geschwindigkeit der Zellneubildung - findet man wechselnde Prozentzahlen im peripheren Blut.

Prognose

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, muß die Prognose am Beginn der Erkrankung für alle drei Gruppen als unbestimmt angesehen werden.

Bis 1951 wird von der ALS als Krankheit mit immer tödlichem Ausgang berichtet. 1954 sammeln LIGHTWOOD und TIZARD 5 Fälle der Weltliteratur, die als "vorläufig geheilt" angesehen werden. Die Heilung von 4 Fällen wird auf die Therapie mit Antibiotika zurückgeführt (ARONSON, BIERMAN, FISHER), ein Fall heilt unter Cortison (MONCRIEFF). Der Fall, über den LIGHTWOOD und TIZARD berichten, stellt eine Spontanheilung dar. Ein 6 Monate alter Knabe erkrankt mit Fieber und generalisierten Lymphknotenschwellungen und bekommt im 9. Monat Knochenherde. Histologisch wird eine ALS festgestellt. Nach 14-monatiger Krankheitsdauer sind die Knochenherde verschwunden. Bei einer Kontrolluntersuchung im 7. Lebensjahr ist das Kind gesund.

Von unseren 4 Fällen mit ALS sterben drei. Fall III verzieht mit unbekanntem Ziel. Der jüngste Patient hat die kürzeste Überlebenszeit.

Die mehr chronische Verlaufsform der HSC ist im allgemeinen durch eine bessere Prognose gekennzeichnet. Von AVIOLIs 1o Fällen stirbt einer. AVERY gibt eine Mortalität von 15% an. DENNIS und ROSAHN sprechen jedoch von nur 3o% Heilungen.

Von 5 beobachteten Fällen mit HSC sterben drei. Ob bei den

anderen beiden von endgültiger Heilung gesprochen werden kann, ist zur Zeit ungewiß.

Das eosinophile Granulom hat statistisch die beste Prognose. Hier schlagen die guten therapeutischen Möglichkeiten und die immer wieder beobachteten Spontanremissionen zu Buche (MULLER-RENTZSCH).

Von unseren 6 Fällen stirbt einer. Fall XII ist mit unbekanntem Ziel verzogen. Die übrigen Fälle können als geheilt betrachtet werden.

Atiologie und Pathogenese

Die Atiologie der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung ist bis heute unbekannt.

In den Fällen von angeborener ALS werden verschiedene ätiologische Faktoren erörtert. ALMQUIST und HOLYOKE berichten von einem mit ALS totgeborenen Kind, dessen Mutter in der ersten Hälfte der Schwangerschaft wiederholt gegen Kinderlähmung und im 6. Schwangerschaftsmonat gegen asiatische Grippe geimpft worden ist. DLUHOS und SCHEJBAL halten eine Virusinfektion für möglich, da die Mutter ihres Falles von angeborener ALS rezidivierend an Herpes simplex litt. Der Fall von COHEN und MITCHELL sowie unser Fall (I) von angeborener ALS lassen keine Schlüsse auf eine eventuelle Ätiologie zu.

Bei Fall II soll die Röntgenreihenuntersuchung der Mutter dieses Kindes um den 7. Schwangerschaftsmonat erwähnt werden. Bei Fall IV ist eine familiäre allergische Disposition auffallend.

LETTERER nimmt 1924 für seinen Fall eine Streptokokkeninfektion an. Ebenso glauben ARONSON, BIERMAN und KOCH an eine Infektion, nachdem ihre Fälle unter der Therapie mit Antibiotika deutliche Remissionen zeigen. Für die infektiöse Natur der ALS spricht auch ein Vergleich ihrer Symptomatologie mit der Symptomatologie verschiedener Infektionskrankheiten. Dies sei am Beispiel der Histoplasmose erläutert.

	Histoplasmose	ALS
Lymphadenopathie	xx	xx
Splenomegalie	xxxx	xx
Hepatomegalie	xx	xx
Hämorrhagien	xxxx	xxxx
retikuläre Proliferationen	xxxx	xxxx
Anämie	xxxx	xxxx
Hauteffloreszenzen	..	xxxx
Knochenläsionen	..	xx

Auch REWALD glaubt, daß Mikroben in der Ätiologie der ALS eine Rolle spielen. Darüber hinaus vermutet er eine Veränderung des entzündlichen Mechanismus'. Bei einem Fall mit ALS fällt ihm auf, daß eine große Staphylokokkeneiterung nicht die klassischen Entzündungszeichen hervorruft. Die durch Antibiogramme ausgewählten Antibiotika bringen keine Heilung. Eine entzündliche Hyperämie - notwendig für den Transport der Antibiotika an den Herd - fehlt. Diese Beobachtungen veranlassen REWALD, eine Veränderung im entzündlichen Mechanismus anzunehmen. Der Defekt bestehe möglicherweise in einer unzulänglichen Durchblutung sowohl im Verhältnis zu dem von den Keimen ausgehenden Reiz als auch zur histiozytären Proliferation. Die Hyperplasie des RHS sei dann im Sinne einer übertriebenen Kompensation zu verstehen.

Ein weiteres Argument für die infektiöse Natur der ALS ist das Auftreten aus völliger Gesundheit und die Möglichkeit einer endgültigen Heilung.

Die ätiologischen Überlegungen im Rahmen der HSC beginnen mit HAND, der eine tuberkulöse bzw. gummöse Ätiologie annimmt. SCHÜLLER und CHRISTIAN machen einen metabolischen Defekt im Gefolge einer Hypophysen-Dysfunktion für die Entstehung der Krankheit verantwortlich. ROWLAND, der die Schaumzelle als anatomische Einheit des Xanthoms einführt, nimmt an,

daß es aufgrund eines Defekts im Cholesterinstoffwechsel zu einer Hypercholesterinämie mit nachfolgender Ablagerung von Cholesterin im Gewebe kommt. Diese führt dann zu einer Proliferation des Retikuloendothels und schließlich zur Lipoidphagozytose und Schaumzellbildung. THANNHAUSER und MAGENDANTZ weisen darauf hin, daß bei der HSC eine Hypercholesterinämie fehlt und zeigen, daß die extrazellulären Cholesterindepots erst nach Zerstörung der Schaumzellen auftreten. Während BURGER eine primäre Zellstoffwechselstörung bei der Schaumzellenbildung annimmt, sehen GOTTRON, LETTERER, UEHLINGER und ZÖLLNER darin einen sekundären Vorgang. Am Anfang steht nach ihrer Meinung eine durch ein unbekanntes Agens hervorgerufene Entzündung mit Granulombildung. Erst dann tritt eine Stoffwechselstörung des gebildeten Granulationsgewebes hinzu (LETTERER, GOTTRON, SCHETTLER), die möglicherweise in einer Abwandlung von Zellbestandteilen, die am Cholesterinstoffwechsel teilnehmen (Fermente? Membranen?) oder in einer Wiederherstellung embryonaler Stoffwechselsysteme besteht (ZÖLLNER).

Unsere Fälle von HSC lassen keine Schlüsse auf die Ätiologie zu.

Bei vielen Fällen von EG liegt es nahe, dem Trauma eine ätiologische Bedeutung beizumessen. Allerdings sind Kinder in dem betreffenden Alter häufig kleinen Traumen ausgesetzt und nur ein verschwindend geringer Prozentsatz bekommt ein EG. Es besteht deshalb keine Berechtigung, das Trauma als ätiologischen Faktor in Betracht zu ziehen (MÜLLER-RENTZSCH).

JAFFÉ und LICHTENSTEIN, WALHARD und ZUPPINGER nehmen eine Virusinfektion als Ursache an. RÖSSLER meint, dem EG liege ein infektiös-allergisches Geschehen zugrunde. PLIESS glaubt an eine zooparasitäre Infektion, jedoch ist er durch SCHOLLAs Experimente widerlegt worden.

Unsere Fälle von EG lassen keine Schlüsse auf die Ätiologie zu. Bemerkenswert ist immerhin, daß sich das Bett eines Kindes (Fall X) direkt über dem Röntgenapparat eines Gesundheitsamtes befindet.

Wenn wir aus der Beobachtung unserer 15 Fälle auch keine direkten Hinweise auf die Ätiologie der LETTERER-CHRISTIAN-schen Erkrankung ableiten können, so besteht dennoch die Vermutung, daß hier ein infektiöses Geschehen vorliegt.

Therapie

Über die therapeutischen Maßnahmen gibt Tabelle 5 Auskunft. Die schematischen Angaben in der Tabelle über den jeweiligen Effekt eines Therapeutikums spiegeln nicht mehr als das Gefühl des behandelnden Arztes wieder. Exakte Angaben über die therapeutische Beeinflußbarkeit des LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung lassen sich aus unseren Beobachtungen nicht machen, und zwar aus drei Gründen:
1) Abgesehen von einer Ausnahme (Fall VIII) wird in allen Fällen polypragmatisch behandelt. Für eventuelle Besserungen kann also nicht ohne weiteres ein bestimmtes Therapeutikum verantwortlich gemacht werden.
2) Es kommen Spontanremissionen vor, die mit den Behandlungsmaßnahmen interferieren.
3) Die Behandlungserfolge sind inkonstant, sogar bei ein und demselben Patienten.

Das Gesamtergebnis unserer Therapieversuche stellt sich folgendermaßen dar. Von den 15 beobachteten Fällen erweisen sich 3 als therapeutisch unbeeinflußbar, 4 können geheilt werden. Bei den 8 übrigen Fällen hat es den Anschein, als könne man den Krankheitsverlauf vorübergehend günstig beeinflussen. 4 dieser Fälle sterben, bei den restlichen 4 ist der Ausgang der Krankheit ungewiß oder unbekannt.

Als therapeutisch unbeeinflußbar erweisen sich die Fälle I, IV und V.

Der Zustand von Fall I verschlechtert sich zunehmend, obwohl Prednison (6-2mg/kg über 37 Tage), Cytobion (14mg in 14 Tagen), gamma-Globulin (2x2 ccm) und Antibiotika gegeben werden. Auffallend ist, daß dieses Kind von Anfang an einen

ausgeprägten Lungenbefund bietet. Der Tod tritt unter den Zeichen einer Ateminsuffizienz ein.

Fall IV kommt moribund zur Aufnahme und stirbt, ehe irgendwelche therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden können. Auch hier steht final die Ateminsuffizienz im Vordergrund. In beiden Fällen ergibt die histologische Untersuchung einen starken Befall der Lungen. Fall IV hat darüber hinaus einen einseitigen Pneumothorax.

Ebenfalls moribund kommt Fall V in die Klinik. Antibiotika und Cortison sind zu dieser Zeit - im Jahre 1937 - noch nicht in die Therapie eingeführt. Bluttransfusionen, Gaben von Eiweiß, Vitamin C und D haben keinen Effekt.

Die folgenden 4 Fälle können als geheilt angesehen werden. Sie gehören alle zur 3. Gruppe.

Bei Fall XI wird ein EG des Oberkiefers mit einer Röntgenserienbestrahlung angegangen. Vier Wochen lang wird 5mal wöchentlich bestrahlt. Das Granulom bildet sich unter dieser Behandlung zurück und ist schließlich nicht mehr zu tasten.

Fall XIII leidet unter multiplen eosinophilen Granulomen. Oberschenkel, Schulterblatt und 2 Rippen sind befallen. Das operative Vorgehen umfaßt: Resektion der 2 Rippen und Curettage der Herde in Oberschenkel und Schulterblatt. Die Höhlung, die am Oberschenkel entsteht, wird mit Spongiosa tamponiert. Ein Jahr später kann klinisch und röntgenologisch erneut ein großer Herd im rechten Oberschenkelknochen nachgewiesen werden. Nochmals wird das Granulom ausgekratzt und die Höhle diesmal heteroplastisch mit Kieler-Spänen ausgefüllt. Nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren liegt kein Anhalt für ein Rezidiv vor.

Operativ entfernt wird auch das EG des Os zygomaticum bei Fall XIV. Anschließend wird - bei täglicher Gabe von 15 mg Ultracorten - das operierte Gebiet von einem retroaurikulären Feld und einem Feld hinter dem Ohr mit jeweils 3400 r schneller Elektronen eines Betatrons bestrahlt. Im Laufe von 2 Jahren werden keine neuen Beschwerden bekannt.

Auch Fall XV wird zunächst operativ behandelt. Ein EG der

rechten unteren Hüftpfanne und des linken proximalen Oberschenkels kann entfernt werden. 1 Jahr und 3 Monate später gibt das Kind Rückenschmerzen an und man entdeckt im 1o. BWK einen osteolytischen Herd. Da weder Operation noch eine Bestrahlung wegen der möglichen Wachstumsbeeinträchtigung in Frage kommen, wartet man ab. Nach 4 Wochen kann Beschwerdefreiheit und eine insgesamt größere Kalkdichte des betreffenden Wirbels festgestellt werden. Die nun begonnene Prednisontherapie (1,5mg/kg) führt nach gut einem halben Jahr zu einer deutlichen Verkleinerung des Herdes. In den folgenden 3 Jahren ist das Kind klinisch unauffällig.

Es bleibt eine Gruppe von 8 Fällen, deren Krankheitsverlauf vorübergehend günstig beeinflußt werden kann.

Fall II. Decortin (2mg/kg/die) bringt zunächst keinen Erfolg. Dann wird zusätzlich Purinethol (2,5mg/kg) gegeben und die Decortindosis auf 7mg/kg erhöht. Unter dieser Behandlung bessert sich der Zustand des Kindes. Bemerkenswert ist das Zusammentreffen der Besserung mit dem Positivwerden der KBR auf interstitielle, plasmazelluläre Pneumonie. Die Besserung umfaßt auch die Hauterscheinungen, die zunächst auf Kaliumpermanganat- und Töpfer-Hautbad nicht angesprochen haben. Das Kind wird nur wenige Stunden am Tag gewickelt und bleibt die übrige Zeit unter Tüchern frei an der Luft liegen. Einen ebenfalls vorübergehend günstigen Effekt hat die Pflege der Haut mit Delmeson-Schaum und Hermal-Ölbad. - Als es dem Kind wieder schlechter geht, wird die Ultracortendosis nochmals erhöht. Die maximale Tagesdosis beträgt 1o mg/kg. Zusätzlich werden, nachdem Purinethol abgesetzt ist, in etwa 14-tägigen Abständen 15mg (später 1omg) Methotrexat i.v. gegeben. Der Erfolg dieser Behandlung ist immer nur flüchtig. Dennoch entsteht der Eindruck, daß es gelingt, eine akute Krankheit in eine mehr chronische umzuwandeln. 13 Monate nach Beginn der Erkrankung stirbt das Kind.

Fall III. Die Therapie dieses Kindes wird mit 2mg/kg/die Ultracorten begonnen und, als neue Herde an der Haut auftreten, mit zusätzlich 5-maliger Verabreichung von 2o mg Puri-

nethol fortgesetzt. Nach 4-wöchiger Behandlung hat man den Eindruck, daß sich die Hauterscheinungen und der Allgemeinzustand gebessert haben.

Fall VI. Die Therapie einer Otitis media dieses Kindes, die zu einer Mitbeteiligung und Schwellung des Os zygomaticum führt, gestaltet sich äußerst schwierig. Eine 2-wöchige, intensive antibiotische Therapie (Achromycin, Penicillin, Sigmamycin, Leukomycin, Inamycin) bringt keine Besserung. Daraufhin wird der Herd im Jochbeinkörper operativ eröffnet. Bei offener Nachbehandlung kommt es zur Superinfektion, die bei ständig wechselnder Erregerresistenz schwer zu behandeln ist. Monatelang eitert es aus der Wunde. - Eine Otitis media des anderen Ohres, die 9 Monate nach der ersten Klinikaufnahme auftritt, heilt unter Antibiotika glatt ab.

Die Prednisontherapie der ersten 7 Wochen - beginnend mit 3mg/kg/die, abfallend auf 1mg/kg/die - hat bei diesem Kind einen allgemein guten Erfolg. Temperatur, Blutbild und Allgemeinbefinden normalisieren sich rasch. Auch die Hauterscheinungen sind im Laufe weniger Wochen fast ganz verschwunden. Die im Röntgenbild zunächst sichtbare milchige Trübung der Lungenfelder klart auf. - Als es nach einem Intervall von 7 Monaten erneut zu einer diffus verteilten, kleinfleckigen Verschattung über beiden Lungen kommt, bringt eine 5-wöchige Gabe von Decortin (3-2mg/kg/die) keinen merklichen Erfolg. Erst als die Dosis auf 4mg/kg/die erhöht wird, stellt sich eine deutliche Besserung des Lungenbefundes ein. Wegen einer Windpockeninfektion und eines extremen Cortison-Habitus wird Cortison dann abgesetzt. 6 Monate später kommt die Nachricht vom Tode des Kindes.

Fall VII. Die Prednisontherapie (3-2mg/kg/die) wird in diesem Fall zunächst günstig beurteilt. Da aber eine überzeugende Besserung ausbleibt, bekommt das Kind nach 6 Monaten zusätzlich Purinethol. Nach 2 Monaten muß dieses Medikament wegen einer hochgradigen Anämie wieder abgesetzt werden. Die Anämie kann mit erhöhten Ultracortengaben (6-3mg/kg/die), Bluttransfusionen und Eisentropfen beherrscht werden. Es

treten jedoch über Monate immer wieder anämische Krisen auf.

Fall VIII. Im ersten 1o-wöchigen Behandlungsabschnitt wird dieses Kind mit 4-2mg/kg/die Prednison, Bluttransfusionen, Eisen- und Vitamingaben, sowie ab der 5. Woche mit Methotrexat (2o mg i.v. 14-tägig) behandelt. Man hat den Eindruck, daß der Krankheitsprozeß unter dieser Behandlung stationär bleibt. Befinden und Appetit bessern sich. Die osteolytischen Herde zeigen keine Progredienz, nach 4 Monaten sind sie sogar deutlich gebessert. Interkurrent auftretende Luftweginfektionen und eitrige Otitiden können mit Antibiotika gut beherrscht werden.

Der zweite, 4-wöchige Behandlungsabschnitt im Krankenhaus beginnt 5 Monate nach dem ersten wegen einer hochgradigen Anämie. Methotrexat wird abgesetzt, Prednison erhöht. Unter zusätzlichen Bluttransfusionen (4oo ml) erholt sich das Kind wiederum gut und das Blutbild bessert sich. Eine Pyurie heilt unter Furadantin.

Dann kommt es zu einer letzten Verschlechterung, die therapeutisch unbeeinflußbar ist und zum Tode führt.

Fall IX. Zwei eosinophile Granulome des Scheitelbeines werden mittels Curettage entfernt. Die Therapie wird fortgesetzt (5mg/kg/die Prednison), nach 1o Tagen werden zusätzlich 2,5mg/kg Purinethol gegeben. Der bestehende Diabetes insipidus spricht erst auf die Injektion von Pitressin (3 I.E.) an; das spezifische Gewicht des Urins steigt von 1ooo-1oo8 auf 1o22 an. Drei Wochen lang hält eine Pitressin-Injektion für je 3o Stunden vor. Dann wird sie alle 24 Stunden notwendig. Zwei Monate nach Behandlungsbeginn ist auch dieses Intervall zeitweise zu groß. Die kurettierten Schädeldefekte bilden sich unter der fortgesetzten Purinetholbehandlung gut zurück. Eine Otitis media akuta heilt unter Penicillin glatt ab.

Fall X. Die Behandlung dieses Kindes beginnt mit Prednison (8mg/kg/die). Dabei wird schon bald eine Abnahme der Schwellung über der linken Schläfe und eine Verringerung der Protrusio bulbi beobachtet. Obwohl die Knochendefekte röntgenologisch keine Besserung erkennen lassen, scheint der Krankheitsprozeß

zunächst stationär zu bleiben. - Dann kommt es zu einer Generalisation der Knochenherde, und man beginnt nach Absetzen des Prednison mit einer ersten Röntgenbestrahlung. Da sich schwere Lokalreaktionen mit Ulcerationen, ferner Kopfschmerzen, sowie ein erneutes Anschwellen der Tumoren und hohe Temperaturen einstellen, muß die Bestrahlung abgesetzt werden.

Eine zweite Bestrahlungsserie wird bei gleichzeitiger Gabe von Prednison (7mg/kg/die) durchgeführt und gut vertragen. Es werden insgesamt 2ooo r auf den Schädel und 18oo r auf die Rippen verabreicht. Die Temperaturen normalisieren sich, die Tumoren am Kopf schwellen ab. Bei der röntgenologischen Kontrolle ist jedoch nur eine langsame Rückbildung der Rippenherde zu bemerken, während die Schädelherde an Zahl und Ausmaß zunehmen. Das Kind stirbt.

Fall XII. Bei diesem Kind können 2 eosinophile Granulome des Scheitelbeines leicht operativ entfernt werden. Ein weiteres Granulom, das in des Mittelohr eingebrochen ist, macht einen großen hirnchirurgischen Eingriff notwendig. Es findet sich im Bereich der mittleren Schädelgrube eine ausgedehnte Infiltration und Zerstörung des großen Keilbeinflügels. Da das Granulom nur makroskopisch entfernt werden kann, wird 3 Wochen nach der Operation bei gleichzeitiger Gabe von Decortin (1o mg/die) eine Röntgenbestrahlung mit insgesamt 225o r durchgeführt. - Ein und ein halbes Jahr später fallen anläßlich einer Nachuntersuchung erneut 2 kleine Knochendefekte neben der Operationsnarbe auf. Eine Biopsie wird abgelehnt.

Soweit die genauere Darstellung unserer therapeutischen Maßnahmen. Anschließend noch ein Blick in die Literatur.

Mitteilungen über eine günstige therapeutische Beeinflussung der ALS sind sehr selten. ARONSON berichtet über ein 18 Monate altes Mädchen, das wegen einer hämolytischen Anämie mit Hypersplenismus splenektomiert wird. Aus der histologisch untersuchten Milz und dem klinischen Bild, das Hautpetechien, Drüsenschwellungen und Temperaturen umfaßt, stellt

man die Diagnose: ALS. Das Kind wird daraufhin mit Streptomycin (o,o2 g/engl. Pfund in 2 Dosen täglich) behandelt. Schon nach 7 Tagen sind die Lymphknoten nicht mehr zu tasten, die Petechien verschwunden, und die Temperatur ist zur Norm zurückgekehrt. Wenige Wochen später kann das Kind bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden und wird auch nach 2 Jahren als gesund befunden. Aufgrund des Verlaufes kann ARONSON eine spontane Heilung nicht ausschließen, obwohl sie für die ALS keineswegs typisch ist.

BIERMAN und Mitarbeiter teilen einen jener wenigen Fälle mit, wo - wie bei den von LAUSEKER, LIGHTWOOD und TIZARD, BASS und Mitarbeitern dargestellten - mehrere Mitglieder einer Familie erkranken. Es handelt sich hier um eineiige Zwillinge, deren einer zunächst mit insgesamt 6,4 Mill. E Depot-Penicillin (2oo ooo E/die) erfolglos behandelt wird. Dann bekommt das Kind 1o g Aureomycin (1g/die). Nach 4 Wochen stellt man fest, daß sich die osteolytischen Herde im Femur sowie im Schädel gebessert haben. Die Besserung schreitet auch während der nächsten Wochen kontinuierlich fort. In 3o Tagen werden täglich je 1g Aureomycin und Chloromycetin und ein um den anderen Tag 4oo ooo E Penicillin bis zu einer Gesamtdosis von 8 Mill. E gegeben.

Bei dem anderen Zwilling wird die Behandlung mit Röntgenstrahlen begonnen. Während die Schädeldefekte zum Stillstand kommen, schreiten die anderen Knochendefekte fort. Man gibt - zunächst ambulant - insgesamt 8 Mill. E Penicillin, 3o g Aureomycin und 3o g Chloromycetin. 4 Wochen später können Besserungen festgestellt werden. Da diese aber noch nicht ausreichend sind, bekommt das Kind - nun stationär - noch insgesamt 37 g Streptomycin, 54 g Aureomycin, 3o Mill. E Penicillin und 75 g Chloromycetin in insgesamt 198 Behandlungstagen.

Die medikamentöse Therapie dieses zweiten Kindes, das gleichzeitig mit dem ersten erkrankt, beginnt 1o Monate später als die beim ersten. Vielleicht ist darin ein Grund für die beträchtlich höhere Dosierung zu sehen. Beide Kinder sind bei einer Kontrolle - 23 Monate nach der Entlassung das erste und 15 Monate nach der Entlassung das zweite Kind - gesund.

KOCH behandelt seinen Fall von ALS zunächst 3o Tage lang mit insgesamt 8,5 Mill. E Penicillin, 9,3 g Streptomycin und 4o g Supronal, ohne eine Besserung zu erzielen. Dann gibt auch er Aureomycin (4x5o mg/die) bis zu insgesamt 15,4 g. Schon nach 8 Tagen kann eine allgemeine Besserung festgestellt werden. Die petechialen Blutungen sind verschwunden. Die BSG normalisiert sich. Milz und Leber werden kleiner. Hautveränderungen und Knochendefekte bessern sich. Nach 16 Wochen kann das Kind mit normalen Befunden entlassen werden. Einige leichte Rezidive sprechen ebenfalls auf Aureomycin prompt an.

GROH schließlich berichtet von einem ALS Fall, der in 53 Tagen insgesamt 762 mg ACTH (beginnend mit 3o mg/die) und parallel 6o mg/kg Aureomycin täglich bekommt. Schon am 2. Tag der Therapie kommt es zu einer schlagartigen und anhaltenden Entfieberung, zur Steigerung des Appetits, zur Gewichtszunahme und einer ständigen Besserung des Allgemeinbefindens. Nach 8 Tagen sind Lymphknoten und Milz deutlich kleiner, nach 46 Tagen tastet man keine Lymphknoten mehr, Milz und Leber reichen eben bis zum Rippenbogen. Bei einer Lymphknotenpunktion am 17. Tag findet man bei vorsichtiger Beurteilung eine mengenmäßige Abnahme der unreifen und eine Zunahme der reifen Retikulumzellen, sowie eine Abnahme der Riesenzellen. Haut-, Knochen- und Lungenerscheinungen bessern sich ebenfalls unter der Therapie. - Dann jedoch kommt es - ein unerwünschter Effekt der ACTH-Therapie - zu einer interstitiellen, plasmazellulären Pneumonie, an der das Kind in 3 Tagen zugrunde geht.

Zur Therapie der HSC sei auf die vergleichsweise günstigen Ergebnisse von AVIOLI hingewiesen.

AVIOLI behandelt 1o Patienten mit HSC. Er verabreicht über 6-8 Wochen 2-4mg/kg/die Prednison. Diese Dosis reduziert er während 8-1o Wochen langsam und gibt 14-tägig außerdem ACTH i.m. Das Ergebnis dieser Therapie beschreibt AVIOLI als ausgesprochen gut. Alle Veränderungen werden günstig beeinflußt. Schon nach 4 Tagen wird die Besserung

eines Exophthalmus beobachtet. Die Hautveränderungen sprechen nach Wochen oder Monaten an. Die Besserung der Knochenherde wird 2-2o Monate nach Beendigung der Therapie deutlich. Während der Therapie wird niemals die Entwicklung neuer osteolytischer Defekte beobachtet. Nur ein Kind stirbt.

Weiter kann AVIOLI nachweisen, daß die Aktivität der alkalischen Phosphatase in den ersten 4-6 Wochen der Therapie absinkt. Bei der dann folgenden Reduktion der Prednisondosis steigt die Aktivität, entsprechend der gesteigerten Osteoblastentätigkeit, die sich röntgenologisch in einer Heilung der Knochendefekte manifestiert, wieder an.

In den ersten 4-6 Wochen der Therapie bemerkt AVIOLI bei 9 seiner Fälle einen Anstieg des gesamten Serumcholesterins. Der Anstieg ist therapiebedingt. Bei Reduktion der Prednisondosis normalisieren sich die Werte. Bei allen Kindern kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Hämatokrit, des Hb und der Retikulozyten. Ebenso normalisieren sich die Bluteiweißwerte. Vorübergehend entwickeln alle Kinder cushingoide Merkmale.

Ebenfals günstig beurteilt wird die ACTH und Cortison-Therapie von AVERY und Mitarbeitern. Sie berichten von einem Fall, dessen Protrusio bulbi sich bei 3oo mg/die Cortison innerhalb von 48 Stunden bessert und in 5 Tagen fast vollständig geheilt ist.

Außerdem heben AVERY und Mitarbeiter die Röntgenbestrahlung hervor. Bei 9 von 1o Fällen gelingt eine Rückbildung der Lungeninfiltrationen. 11 von 16 bestrahlten Fällen zeigen nach 2-3 Wochen eine Verkleinerung der Lymphknoten. Die Knochendefekte erweisen sich 2-4 Monate nach der Bestrahlung als deutlich gebessert.

Die Therapieerfolge beim EG sind schlecht abschätzbar, da immer wieder von Spontanheilungen berichtet wird (MÜLLER-RENTZSCH, ZÖLLNER, GARSCHE, MOE und HANSEN, HELLNER) und da schon geringe exogene Einflüsse die Entwicklung des EG hemmen und die Tendenz zur Spontanheilung unterstützen können (MÜLLER-RENTZSCH). So berichtet KOTHé, daß schon allein

eine Probeexcision die Heilung des EG einleiten kann. ALTHOFF beobachtet 15 Tage nach einem einmaligen Urethanstoß (3o mg) deutliche Knochenneubildungen.

Das übliche therapeutische Vorgehen besteht in einer Curettage der osteolytischen Herde oder in einer Totalausräumung weit im Gesunden (MULLER-RENTZSCH). Im allgemeinen kommt es danach zu einer Reparation des Knochendefektes (GARSCHE).

Einstimmig wird auch die Cortison- und Bestrahlungstherapie - in Kombination mit der operativen oder alleine - befürwortet. ZÖLLNER hebt hervor, daß der Cortisontherapie vor der Bestrahlung der Vorzug zu geben sei, da auch die nicht sichtbaren Herde mit erfaßt würden. 1952 teilt STAUFFER den ersten mit ACTH und Cortison geheilten Fall mit. MULLER-RENTZSCH berichtet von 2 Fällen, die bei einer Prednisondosis von 1 mg/kg/die ausheilen. Als Bestrahlungsdosis empfiehlt ZUPPINGER 15o-2oo r bis zu einer Gesamtdosis von 15oo-2ooo r.

Übergangsfälle

Die Behauptung der pathogenetischen Einheit der drei Formen der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung stützt sich vornehmlich auf die Auffassung, daß die histopathologischen Veränderungen aller drei Krankheiten grundsätzlich gleich sind bzw. ineinander übergehen können.

Das morphologische Substrat aller drei Formen ist eine durch ein unbekanntes Agens hervorgerufene Proliferation der Elemente des RHS mit Granulombildung. Überwiegt in solche Granulom die Proliferation noch undifferenzierter Histiozyten, so spricht das mehr für eine ALS (UEHLINGER). Sind die proliferierten Zellen in der Mehrzahl mit Fetten und doppeltbrechenden Substanzen beladen (Schaumzellen), so wird man eher eine HSC annehmen. Das EG des Knochens zeichnet sich aus durch eine Proliferation von Retikulumzellen, in deren Maschenwerk zahlreiche eosinophile Leukozyten vorkommen.

Bei der Zuordnung zu einer der drei Formen der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung wird man sich dennoch kaum festlegen können, solange man sich allein auf die histologische Beurteilung von Gewebsmaterial stützt. Einerseits kommen die verschiedenen eben beschriebenen Elemente im gleichen mikroskopischen Betrachtungsfeld vor, andrerseits kann man bei einem Patienten Herde mit verschiedenem histologischen Charakter finden.

Schon 1933 weist CEELEN die Entwicklung xanthomatöser Knochenherde aus lipoidfreien Granulomen mit Eosinophilie nach. 1942 folgern FARBER und GREEN, nachdem sie ihre eigenen 13 Fälle von EG mit histologischen Schnitten von ALS- und HSC-Kranken verglichen haben: "that all three conditions represent variations in degree, stage of involvment and localisation of the same basic disease process."

Eine entscheidende Unterstützung erfährt die unitarische Auffassung durch eine Arbeit von ENGELBRETH-HOLM, TEILUM und CHRISTENSEN (1944), in der an 5 Beobachtungen die Transformation des EG in ein Lipoidgranulom belegt wird. Fall 1 und 2 zeigen reine EG der Stirnbeinschuppe, des Os pubis und des Humerus. In Fall 3, einem Granulom des Augenhöhlendaches und der Beckenschaufel, deuten Lipoidtröpfchen in einzelnen Histiozyten und Riesenzellen auf eine beginnende Lipoideinlagerung hin. In Fall 4, einer polyostischen Granulomatose, ist die lipoide Umwandlung durch das Auftreten geschlossener Schaumzellnester in der Dura mater weiter fortgeschritten. Fall 5 zeigt alle Stufen des Überganges eines monostischen EG des rechten Schläfenbeines in das Vollbild der HSC mit zahlreichen Skelettdefekten, Diabetes insipidus und hypophysärem Zwergwuchs.

Die histologischen Vorgänge bei der Transformation eines EG in ein Lipoidgranulom teilen ENGELBRETH-HOLM in 4 Phasen ein:

1) Proliferative Phase; es kommt zu einer intensiven Histiozytenwucherung. Einzelne Plasmazellen, Lymphozyten und eosinophile Leukozyten werden beobachtet.

2) Granulomatöse Phase; Gefäße sprossen aus, stab- und zweikernige Leukozyten werden beobachtet, Riesenzellen werden zahlreicher. Blutungen und Nekrosen treten auf. Es beginnt die Speicherung von Lipoiden.
3) Xanthomatöse Phase; unter intensiver Lipoidspeicherung und Umwandlung der Histiozyten in Schaumzellen bemerkt man eine Rückbildung der Infiltratzellen.
4) Fibröse oder Narbenphase mit Ausscheidung eines dichten kollagen- und retikulinfasrigen Netzwerkes.

1953 bekennt sich auch LICHTENSTEIN aufgrund eines eigenen Falles - EG mit Übergang in ALS - zur unitarischen Auffassung und faßt die drei Krankheitsbilder unter der Bezeichnung "Histiozytose X" zusammen. UEHLINGER (1963) neigt zu der Auffassung, daß das EG ein obligates Durchgangsstadium der HSC sei, das sich der Beobachtung wegen Flüchtigkeit und Symptomarmut häufig entziehe.

Wir sehen in folgenden Befunden unserer Fälle Hinweise auf die Richtigkeit der unitarischen Auffassung.

Bei der histologischen Untersuchung eines Knochenherdes von Fall IV findet man eine diffuse retikulumzellige Wucherung mit reichlich Kapillaren und dicht eingestreuten eosinophilen Leukozyten. Es werden außerdem Plasmazellen, Rundzellen und einige neutrophile Leukozyten beobachtet. Hin und wieder kommen Schaumzellen vor. Dieser Befund entspricht dem Bild eines EG. Das klinische Bild dieses Falles und der Verlauf sprechen jedoch eindeutig für eine ALS!

Ein Knochenherd von Fall I enthält neben gewucherten polymorphen Retikulumzellen vorwiegend Schaumzellen und Riesenzellen, ja sogar Riesenschaumzellen mit einer erheblichen Speicherung von Fett und doppeltbrechenden Substanzen. Wir haben vor uns das Bild eines Lipoidgranuloms, wie es zur HSC gehört. Das Alter des Kindes, die übrigen klinischen und histologischen Befunde sowie die Foudroyanz des Krankheitsverlaufes jedoch rechtfertigen die Diagnose einer ALS.

Bei Fall II spricht zweierlei für einen Übergang von ALS zu HSC. Zum einen ist es der lange - wie es scheint therapie-

bedingte - Krankheitsverlauf von 13 Monaten. Zum anderen ist es die bei der Sektion gefundene Lipoidose der Lunge.

Bei Fall VII ergibt die histologische Untersuchung eines abgetragenen Mittelohrpolypen die Diagnose EG. Aufgrund des weiteren klinischen Befundes - osteolytische Herde in Kalotte, Rippen und Tibia, Exanthem, Hepatomegalie, Lymphknotenschwellungen, erheblich beschleunigte BSG, Anämie - und aufgrund der bei einer Knochenmarkspunktion gefundenen Schaumzellen, die doppeltbrechende Substanzen speichern, entschließt man sich jedoch, den Fall der HSC zuzuordnen.

Fall X gibt ein Beispiel für den Übergang eines zunächst lokalisierten EG in eine Granulomatose mit multiplen, generalisierten osteolytischen Herden. LandkartenSchädel, einseitiger Exophthalmus sowie letaler Ausgang legen die Diagnose ALS nahe.

Diese Beispiele mögen genügen, um auf die fließenden Übergänge hinzuweisen, die zwischen den drei Krankheitsbildern bestehen. Es fällt nicht schwer, aus diesen und den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen die Forderung nach einer gemeinsamen Ätiologie der drei Krankheitsformen abzuleiten. Der Beweis bleibt jedoch einer exakten Erforschung der Ätiologie vorbehalten.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
	A L S				H S C					E G					
Erste Erscheinungen	Hauteffloresz.	Hauteffloresz.	Hauteffloresz.	Hauteffloresz.	Kopfgeschwulst	Otitis	Otitis	Diarrhoe	Kopfgeschwulst	Kopfgeschwulst	Kopfgeschwulst	Otitis	Schmerzen	Kopfgeschwulst	Schmerzen
Haut	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
Skelett	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lunge	0	0	0	0		0									
Leber	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				
Milz	0	0		0		0		0							
Lymphknoten	0		0	0			0	0			0			0	
Otitis	0	0	0	0		0	0	0	0			0			
Exophthalmus					0			0		0					
Diabet. insip.									0						
Landkart. Schäd.					0			0		0					
Wachstum vermind.					0			0							
Fieber	0	0	0	0		0	0	0		0					
♂		0			0		0		0		0			0	0
♀	0		0	0		0		0		0		0	0		

Tabelle 1

Klinische Erscheinungen und
Geschlechtsverteilung

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
	A L S				H S C					E G					
Anämie	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypochromie	0	0	0		0		0	0	0	0	0		0	0	
Retikulozyt. verm.		0	0			0	0	0	0		0			0	
Leukozytose	0		0			0			0	0		0		0	
Leukopenie		0			0		0	0							
Eosinophilie									0		0	0			
Monozytose		0							0				0		
Thrombopenie	0	0			0			0	0						
Lymphopenie	0	0	0		0	0		0	0				0	0	
BSG erhöht	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ohne Angabe				0											0

Tabelle 2
Blutbefunde

	normal	Fall II						III	VII	VIII		X	
Alb. (%)	65	52	49	42	49	29	41	57	43,6	53	47	43,3	40,1
α_1 (rel.%)	4,6	8	7	11	8	12	12	7	8	7	12	8,6	11
α_2 "	7,2	11	11	16	17	14	12	13	21	17	18	16,3	23,4
β "	12,1	20	17	13	10	25	19	14	10	8	9	14,9	14,7
γ "	11,1	9	16	18	16	20	16	9	18	15	14	16,9	9,4
Eiw.(g%)	6-7,4	53	56	47	53	57	43	5	5	32	32	68	

Tabelle 3

Bluteiweißwerte

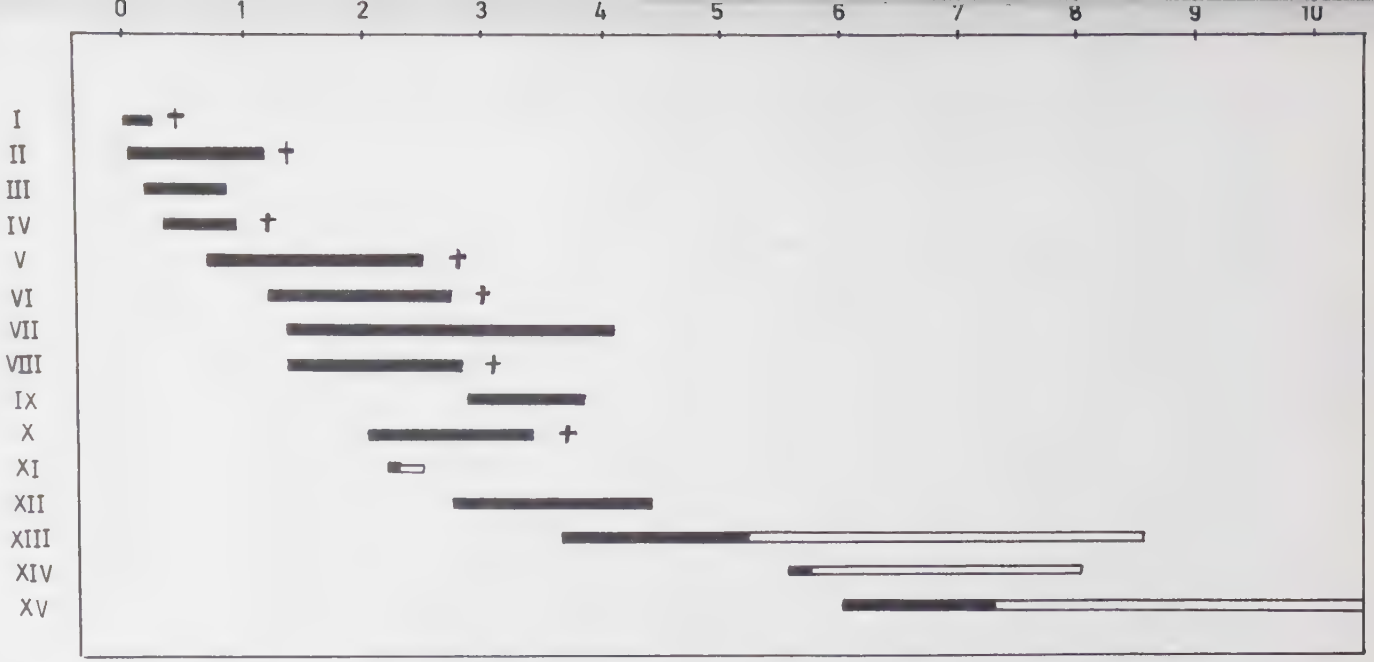

Tabelle 4

Beginn und Dauer der Erkrankung

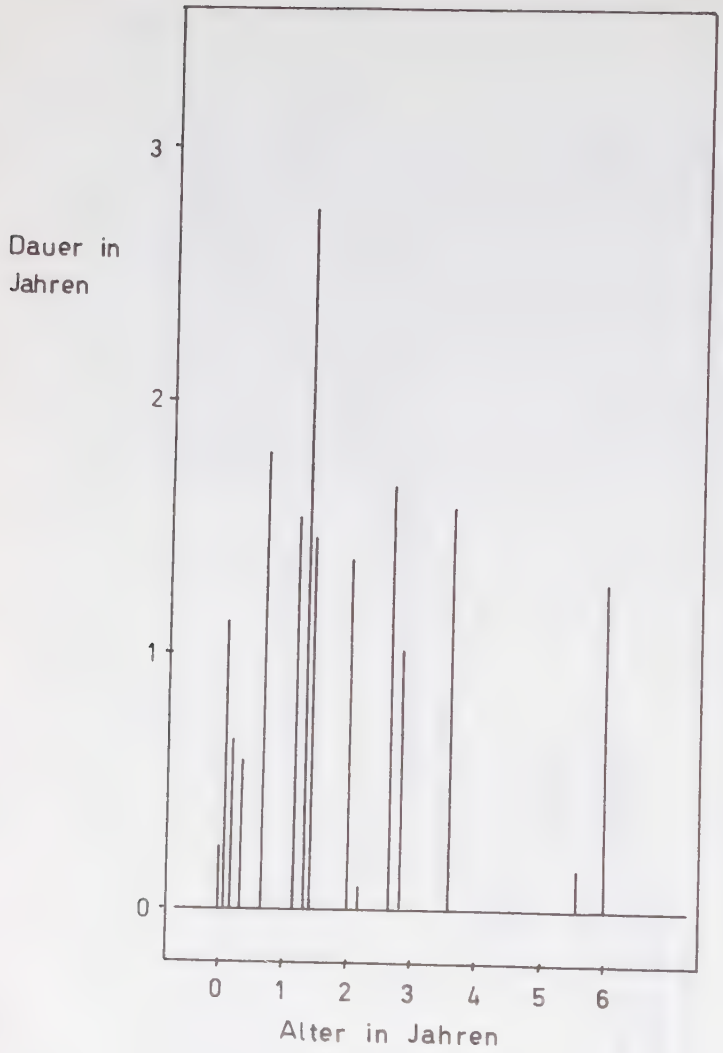

Tabelle 4a

Alter bei Beginn und Dauer der Erkrankung

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
Cortison	0	◒	◒			◒	◒	◒	◒	◒		◒		◒	●
Antibiotika	◒	◒	◒			◒	0	◒	◒	0	0				
Operation						◒			●			◒	●	●	●
Strahlen										◒	●	◒		●	
Bluttransf.		◒			0		◒	◒							
γ-Globulin	0				0		◒				0				
Purinethol		0	◒				0		◒						
Methotrexat		0						◒							
Freiluft		◒	◒												
Pitressin									◒						
Delmeson		◒													
ohne Angabe				0											

0 kein Effekt

◒ vorübergehende und

● ständige Besserung

Tabelle 5

Therapie

Zusammenfassung

Die LETTERER-CHRISTIANsche Erkrankung, eine Granulomatose des RHS, umfaßt drei Verlaufsformen, die klinisch und prognostisch gut, histologisch schlecht unterscheidbar sind. Es werden 15 Einzelfälle (4 ALS, 5 HSC, 6 EG) hinsichtlich Klinik, Histologie, Prognose und Therapie dargestellt und mit Berichten aus der Literatur verglichen. Die Ätiologie der LETTERER-CHRISTIANschen Erkrankung ist bis heute unbekannt. Von der Mehrzahl der Autoren wird die Auffassung einer einheitlichen Genese der drei Verlaufsformen vertreten. Durch die Beobachtung einiger Übergangsfälle sehen wir diese Auffassung gestützt.

Literatur

Abt A., Denenholz E.: Letterer Siwe's Disease. Amer.J.Dis. Child. 51, 499, 1936

Almquist G., Holyoke J.B.: J.Pediatr. 57, 897, 196o

Althoff H.: Zur röntgenologischen Diagnose und zur Therapie des eo. Granuloms des Knochens. Z.Kinderhk. 73, 487, 1953

Aronson R.: Streptomycin in Letterer Siwe's Disease. Lancet 1, 889, 1951

Aschoff L. Kiyono: Zur Frage der großen Mononukleären. Fol.haemat. 15, 383, 1913

Avery M., Mcafee J., Guild H.: The course and prognosis of reticuloendotheliosis. Amer.J.Medicine 22, 636, 1957

Avioli L.V. Lasersohn J.T., Lopresti J.M.: Histiocytosis X (Schüller-Christian Disease): A clinicopathological survey, review of ten patients and results of Prednisone therapy. Medicine 42, 119, 1963

Bass M., Sapin S. Hodes H.: Use of cortisone and corticotropin (ACTH) in treatment of retikuloendotheliosis in children. A.M.A. Amer.J.Dis.Child. 85, 393, 1953

Berger, Hummel: Einführung in die Mikrobiologie. Urban und Schwarzenberg, Berlin 1964

Bierman H., Lanman K., Kelly K., Miller E., Shimkin M.: The ameliorative effect of antibiotics an nonlipoid reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease) in identical Twins. J.Pediat. 4o, 269, 1952

Bonstein H.: Un cas de maladie de Letterer Siwe chez un nouveau-né. Ann.d'Anat.Path.N.S. 1, 362, 1965

Brücher H.: Systematik der Retikulosen. Internist 3, 95, 1962

Bürger M.: Die Klinik der Lipoidosen. Neue dtsch. Klinik Bd 12, 599, 1934

Ceelen W.: Uber die Lipoidgranulomatose (HSC) Dtsch.Med.Wschr. 59, 68o, 1933

Chester W. Kugel V.H.: Lipoidgranulomatosis (HSC): Report of a case. Arch.Path. 14, 595, 1932

Christian H.A.: Defects in membraneous bones, exophthalmus and diabetes insipidus. Med.Clin.North America 3, 849, 192o

Cohen, Mitchell: Letterer Siwe's disease in a new born. Arch.Path. 81, 347, 1966

Cox P.: Letterer-Siwe disease controlled by cortisone. Proc.roy.Soc.Med. 46, 278, 1953

Davidson C.:Xanthomatosis and the central nervous system (Schüller-Christian Syndrome) Arch.Neurol. and Psychiatr. 3o, 75, 1933

Dennis J. Rosahn P.: The primary reticuloendothelial granuloma. Amer.J.Path. 27, 627, 1951

Dluhos, Schejbal: Morbus Letterer Siwe congenitus. Kinderärzt. Praxis 3o, 431, 1962

Dumermuth G.: Two cases of eosinophilic granuloma with transition to HSC-disease. Helvet.Paediat.Acta 13, 15, 1958

Emmett L., Kehoe: Letterer Siwe disease, report of a case. Amer.J.dig.Dis.N.S. 9, 151, 1964

Engelbreth-Holm J., Teilum G., Christensen E.: Eosinophilic granuloma of bone, Schüller-Christian disease. Acta med. scand. 118, 292. 1944

Farber S.: The nature of "solitary or eosinophilic Granuloma" of bone. Am.J.Path. 18, 625, 1941

Farber S., Green W.T.: Eosinophilic or solitary granuloma of bone. J.Bone and Joint Surg. 24, 499, 1942

Finzi O.: Mieloma con prevalenza delle cellule eosinophile, circoscritta all'osso frontale in un giovane di 15 anni. Minerva med. 9, 239, 1929 zitiert nach Moe und Hansen

Fisher R.H.: Multiple lesions of bone in Letterer-Siwe's disease. J.Bone and Joint Surg. 35-A, 445, 1953

Freud P.: Wien.klin.Wschr. 65, 219, 1953
Österr.Z.Kinderhk. 57, 1o, 1954
J.Pediat. 38, 744, 1951

Galeotti F.A., Parenti G.: Reticuloendoteliosi iperplasica infettiva ad evoluzione granulo-xantomatosa (Tipo HSC) Riv.clin.Pediat. 35, (3), 193, 1937

Garsche R.:Uber das EG des Knochens. Arch.Kinderheilk. 145, 115, 1952

Gottron: Die Sch.Chr.Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der Hautveränderungen.
Arch.f.Dermat. 182, 691, 1942

Groh Ch., Ruziczka O.: Einfluß der ACTH-Behandlung auf das klinische und morphologische Bild einer frühkindlichen akuten Retikuloendotheliose (ALS).
Neue Österr.Z.Kinderhk. 1, 225, 1956

Hand A. jr.: Polyuria and tuberculosis.
Arch.Pediat. 1o, 673, 1893
Amer.J.Med.Sci. 162, 5o9, 1921

Heilmeyer L., Begemann H.: Handbuch der Inneren Medizin, Blut und Blutkrankheiten 4.Ausg. 1951

Hellner H.: Das Eosinophile Granulom des Knochens.
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 286, 564, 1958

Jaffé H., Lichtenstein L.: Eosinophilic granuloma of bone.
Arch.Path. 37, 99, 1944

Kay T.W.: zitiert nach Hand A. jr. 1921

Keller W., Wiskott A.: Lehrbuch der Kinderheilkunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966

Koch F.: Beitrag zur Therapie der Retikuloendotheliose (ALS).
Mtschr.Kinderheilk. 1o1, 37o, 1953

Krauer-Mayer B.: Kongenitale Retikulose mit Hautbeteiligung.
Arch.f.Kinderheilk. 174, 161, 1966

Kothé W.: Fortsch.Röntgenstr. 79, 453, 1953

Lancet 269, 541, 1955. Letterer Christian Disease.

Lauseker: Abt Letterer Siwesche Krankheit bei Zwillingen
Wien.klin.Wschr. 433, 1956

Letterer E.: Aleukämische Retikulose
Frankf.Z.Path. 3o, 377. 1924
- Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lipoidosen.
Verh.dtsch.Ges.Verd.u.Stoffwechselkrh. 12, 1939
- Speicherkrankheiten. Dtsch.med.Wschr. 1471, 1948
- Über Probleme der Speicherung und der Speicherkrankheiten.
Ärztl.Fortschr. 2, 137, 1948

Lichtenstein L.: Histiozytosis X: integration of eosinophilic

granuloma of bone, "Letterer-Siwe" and "Schüller-Christian Disease", as related manifestations of a single nosologic entity.
A.M.A.Arch.Path. 56, 84, 1953

Lightwood R., Tizard J.: Recovery from acute infantile non-lipoid reticulo-endotheliosis (Letterer-Siwe's Disease)
Acta Paediat. 43 (suppl. 1oo), 453, 1954

Märkli H.H.: Schweiz.med.Wschr. 84, 1269, 1954

Mallory: Pathology, disease of bones.
New England J.Med. 277, 955, 1942

Moe P.J., Hansen A.E.: Reticuloendothelial Granuloma.
AmJ.Dis.Child. 99, 175, 196o

Moncrieff A.A., Cox P.J.N.: Proc.Roy.Soc.Med. 46, 278, 1953

Müller-Rentzsch W.: Zur Therapie des eosinophilen Granuloms.
Arch.Kinderheilk. 156, 137, 1957

Oberman H.A.: A clinicopathologic study of 4o cases and review of the literature on EG, HSC and ALS.
Pediatrics 28, 3o7, 1961

Otani S.: A disscusion on eosinophilic granuloma of bone, Letterer Siwe disease and Schüller Christian disease.
J. Mount Sinai Hosp. N.Y. 24, 1o79, 1957
zitiert nach Oberman

Otani S., Ehrlich J.C.: Solitary granuloma of bone, with report of a case. Am.J.Path. 16, 595, 194o
- Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm.
Amer.J.Path. 16, 497, 1954

Pliess G. Virchows Arch.Path.Anat. 321, 355, 1952

Rewald E.: Die Letterer Christiansche Erkrankung.
Erg.de.inn.Med.u.Kinderheilk. 13, 143, 196o

Rössler H.: wien.klin.Wschr. 67, 688, 1955

Rowland R.: Xanthomatosis and the reticuloendothelial system.
Arch.intern.Med. 42, 611, 1928

Santelmann T., Girgensohn H.: Die eosinophile Granulomatose und ihre Beziehungen zur ALS und HSC.
Arch.Kinderheilk. 152, 4o, 1955

Schettler: Handbuch der inneren Medizin, VII 2, 632-647

Schnabel B.W.: The treatment of eosinophilic granuloma of the bone with corticosteroids.
Gem.Med.Month. 5, 34o, 196o

Scholla: Experimenteller Beitrag zur Atiologie des EG.
Berl.Med.Sonderausg. 49, 1959

Schüller A.: Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter.
Fortschr.Geb.Röntgenstr. 23, 12, 1915

Siwe S.: Die Reticuloendotheliose - ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.
Zentralbl.f.ges.Kinderheilk. 55, 212, 1933

- Reticuloendotheliosis in infancy.
Advenc.Pediat. 4, 117, 1949

Smith Th.: Trans.Path.Soc.Lond. 16, 224, 1865
zitiert nach Oberman

Stauffer, zitiert nach Müller-Rentzsch

Stöhr P., Möllendorf W., Goerttler K.: Lehrbuch der Histologie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1963

Thannhäuser S.: Lipoidoses, "Disease of the cellular lipid metabolism". Oxford med.Publ. 195o

- und Magendantz H.: The clinical groups of xanthomatous diseases: A clinical physiological study of 22 cases.
Ann.intern.Med. 11, 1662, 1938

Uehlinger E.: Beiträge path.Anat. 83, 719, 1929

- Das eosinophile Knochengranulom.
Hdbch.d.ges.Hämatologie Bd. 4, 2. Teil 56, 1963

Verger P.: zitiert nach Rewald

Walhard B.: HSC, Cholesterinspeicherkrankheit des Erwachsenen. Schweiz.med.Wschr. 88, 294, 1958

- und Zuppinger: Das EG des Knochens.
Schweiz.med.Wschr. 27, 618, 1949

Wallgren A.: Systemic reticuloendothelial granuloma, non lipoid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease. Am.J.Dis.Child. 6o, 471, 194o

Zöllner N.: Die Speicherkrankheiten des RES.
Hdbch.d.ges.Hämatologie Bd.5, 2o2, 1964

Lebenslauf

Am 24. April 1942 wurde ich, Hartmut Skibbe, in Königsberg/Preußen als Sohn des Assessors Heinrich Skibbe und seiner Ehefrau Susanne, geb. Sandow, geboren. Nach der Flucht lebten wir in Winsen an der Aller, wo ich die Volksschule und für ein Jahr die Mittelschule besuchte. Dann wurde ich in das Gymnasium Ernestinum in Celle und später in die Schillerschule in Hannover umgeschult, wo ich im Jahre 1962 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Heidelberg. 1963 legte ich dort das Vorphysikum und 1964 das Physikum ab. Anschließend ging ich für ein Semester nach Wien. Seit dem Sommersemester 1965 studierte ich in Tübingen und bestand am 15. Februar 1968 das medizinische Staatsexamen.